

DISSERTAÇÃO
ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

**Cardiotoxicidade associada a Antraciclinas e
Inibidores dos Recetores do Fator de Crescimento
Epidermoide: revisão da literatura**

Mestrado Integrado em Medicina | 6º Ano
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto

Bárbara de Freitas Lima

Orientadora
Dra. Cristina Isabel Marinho Silva de Carvalho

Junho de 2015

RESUMO

Os avanços alcançados no campo da oncologia ao longo das últimas décadas permitiram uma melhoria notória das taxas de sobrevivência dos pacientes com cancro. Contudo, paralelamente observou-se um aumento indesejado da incidência de danos cardiovasculares, sendo que a cardiotoxicidade induzida pelos tratamentos oncológicos é, atualmente, a principal causa de morbilidade e mortalidade entre os sobreviventes de cancro. As antraciclina são a principal causa de cardiotoxicidade associada à quimioterapia, limitando o uso de um importante fármaco quimioterápico. Ainda assim, as antraciclina permanecem um componente essencial da quimioterapia de combinação para vários tipos de cancro. Também o trastuzumab, que é um componente importante no tratamento do cancro da mama HER2 positivo, foi associado a incidências consideráveis de cardiotoxicidade, sobretudo quando administrado concomitantemente com as antraciclina.

Assim, torna-se essencial a monitorização da função cardíaca destes pacientes, para uma deteção precoce e subclínica de danos cardiovasculares, particularmente de disfunção do ventrículo esquerdo, de modo a instituir atempadamente estratégias preventivas. O presente trabalho propõe-se fazer uma revisão da literatura sobre a cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina e pelos inibidores dos recetores do fator de crescimento epidermoide. Pretende-se esclarecer os mecanismos fisiopatológicos, as estratégias de deteção precoce, incluindo imagiologia e biomarcadores, as medidas preventivas e o tratamento da cardiotoxicidade.

Palavras-chave: cardiotoxicidade; antraciclina; trastuzumab; ecocardiografia; troponinas cardíacas; péptido natriurético; fatores de risco; prevenção; tratamento.

ABSTRACT

Over the past decades, the advance in the oncology field has contributed towards a remarkable improvement in the survival rate of cancer patients. However, this improvement has been simultaneously accompanied by an undesired increase in cardiovascular injury incidence, wherein cardiotoxicity related to oncology treatments is, currently, the major cause of morbidity and mortality among cancer survivors. Anthracyclines are the first cause of cardiotoxicity induced by chemotherapy, thus limiting the use of an important chemotherapy agent. Nevertheless, anthracyclines remain an essential component of combination chemotherapy for a variety of cancers. Trastuzumab, which is an important component of HER2 positive breast cancer treatment, was also associated with substantial cardiotoxicity incidences, especially when administered concurrently with anthracyclines.

Therefore, the surveillance of these patients' cardiovascular function is mandatory, enabling an early and subclinical detection of the left ventricle dysfunction, so as to timely introduce preventative strategies. The present study proposes a literary revision of the cardiotoxicity induced by anthracyclines and by the inhibitors of the receptors of the epidermoid growth factor. The aim is to clarify the physiopathological mechanisms, the early detection strategies, including imagiologic techniques and biomarkers, the preventive measures and the treatment of cardiotoxicity induced by these agents.

Key-words: cardiotoxicity; anthracyclines; trastuzumab; echocardiography; cardiac troponins; natriuretic peptide; risk factors; prevention; treatment.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Cristina Marinho, pela disponibilidade e orientação constantes, indispensáveis para a conclusão desta importante etapa.

Aos meus pais, à minha irmã e à minha avó, por toda a compreensão, carinho e apoio.

Aos meus amigos, Isa, Carolina e André, pela partilha, pela paciência e por estarem presentes nos momentos mais importantes.

Ao João, pelo apoio incondicional, que sempre acreditou em mim e me deu força para continuar e lutar, mesmo quando os obstáculos pareciam grandes demais para ultrapassar.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. DEFINIÇÕES CLÍNICAS DE TOXICIDADE CARDIOVASCULAR	3
3. CARDIOTOXICIDADE TIPO I VS TIPO II	4
4. EPIDEMIOLOGIA	5
4.1. ANTRACICLINAS	5
4.2. TRASTUZUMAB	6
5. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	8
5.1. ANTRACICLINAS: DOXORRUBICINA, EPIRRUBICINA, IDARRUBICINA	8
5.2. INIBIDORES DO RECETOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDERMÓIDE: TRASTUZUMAB, PERTUZUMAB E LAPATINIB	9
6. ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS	10
6.1. AGENTES CARDIOPROTETORES	11
7. MONITORIZAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA E DETECÇÃO PRECOCE DA DISFUNÇÃO CARDÍACA SUBCLÍNICA	14
7.1. O PAPEL DA IMAGIOLOGIA	15
7.2. O PAPEL DOS BIOMARCADORES	18
7.3. RECOMENDAÇÕES ATUAIS	21
8. TRATAMENTO DA CARDIOTOXICIDADE	23
9. CONCLUSÃO	24
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

1. INTRODUÇÃO

Os avanços alcançados no campo da oncologia ao longo das últimas décadas permitiram uma melhoria notória das taxas de sobrevivência dos pacientes com cancro. Nos EUA, a taxa de sobrevivência aos 5 anos passou de 49%, no período de 1975-1977, para 68%, no período compreendido entre 2004 e 2010. Consequentemente, é cada vez maior o número de pessoas vivas que em algum momento tiveram o diagnóstico de cancro. De facto, nos EUA, a 1 de janeiro de 2014, estavam vivas cerca de 14,5 milhões de pessoas com história de cancro. (1) Assim, nas últimas décadas, graças à melhoria nas ferramentas diagnósticas que vieram permitir a deteção precoce da doença, bem como à otimização dos tratamentos oncológicos, verificou-se uma mudança de paradigma, tornando-se o cancro uma doença crónica. Contudo, este sucesso trouxe contrapartidas, constatando-se um aumento indesejado da incidência de danos cardiovasculares. Esse aumento pode ser justificado pelo maior número de sobreviventes de cancro e pela composição etária da população de sobreviventes, mas também pelo aparecimento de terapias dirigidas, uso de regimes mais agressivos (multimodalidade e multifármacos) e períodos de tratamento mais prolongados. (2)

Uma das complicações cardiovasculares mais sérias é a cardiomiopatia relacionada com a quimioterapia. Esta pode tornar-se clinicamente aparente passados anos, ou até décadas após o tratamento, tendo uma taxa de mortalidade três vezes superior à cardiomiopatia dilatada idiopática. (3)

A cardiotoxicidade induzida pelos tratamentos oncológicos é, atualmente, a principal causa de morbilidade e mortalidade entre os sobreviventes de cancro. Dos inúmeros fármacos existentes, as antraciclina são a primeira causa de cardiotoxicidade associada à quimioterapia, o que constitui o principal fator limitante da sua utilização. (4, 5) No entanto, as antraciclina são fármacos muito efetivos no tratamento do cancro, permanecendo um componente essencial dos regimes de quimioterapia de combinação para o tratamento de múltiplos tipos de cancro (incluindo cancro da mama, leucemia, linfomas e sarcomas). (5, 6)

Nas últimas décadas, a investigação no campo da oncologia proporcionou um maior conhecimento da fisiopatologia e dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento

do cancro, permitindo a criação de terapias dirigidas. Estas têm como principal objetivo interferir com vias específicas essenciais para o desenvolvimento e crescimento das células cancerosas. Estes tratamentos têm-se revelado eficazes em vários cancros sólidos e hematológicos. Apesar destes novos fármacos terem a designação de terapias dirigidas, eles não interferem exclusivamente com as células do cancro, mas também com as células normais. Consequentemente, até estes fármacos considerados menos tóxicos, podem ser causa de danos cardiovasculares. (7)

A constatação de que a cardiotoxicidade é uma consequência real dos tratamentos oncológicos, nomeadamente de algumas terapêuticas dirigidas e não só das antraciclina, funcionaram como um impulsionador da cardio-oncologia. Esta subespecialidade envolve a avaliação e a gestão precoce de qualquer complicação cardiovascular relacionada com os tratamentos oncológicos, assim como a avaliação do risco antes da iniciação de qualquer tratamento. (8) É importante compreender que pacientes com cancro, que não possam receber o tratamento ótimo devido à preocupação com a potencial cardiotoxicidade, podem ver os resultados finais do seu tratamento comprometidos. Logo, as estratégias de gestão da cardiotoxicidade, durante e após o tratamento, são aspetos críticos do cuidado oncológico, tendo o potencial de influenciar o prognóstico, a sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes. É assim necessário desenvolver mais investigação nesta área com vista a uma melhor compreensão dos efeitos a curto e a longo prazo na função cardiovascular de todas as modalidades de tratamento (incluindo quimioterapia citotóxica, terapias dirigidas e radioterapia), bem como definição de estratégias para evitar esses mesmos efeitos. (2)

2. DEFINIÇÕES CLÍNICAS DE TOXICIDADE CARDIOVASCULAR

A toxicidade cardiovascular induzida por fármacos pode manifestar-se de forma aguda, subaguda ou crónica. (9)

As manifestações agudas ou subagudas podem ocorrer durante ou após os tratamentos, e incluem disfunção miocárdica, isquemia, hipotensão, hipertensão, prolongamento do intervalo QT, arritmias e tromboembolismo. (9)

No que concerne as manifestações crónicas, a cardiomiopatia é uma possível consequência a longo prazo da agressão dos cardiomiócitos.

De acordo com o National Cancer Institute a cardiotoxicidade é definida, de modo generalista, como uma “toxicidade que afeta o coração”. Por outro lado, o Cardiac Review and Evaluation Committee define especificamente a cardiotoxicidade relacionada com fármacos como uma dos seguintes:

- Cardiomiopatia, global ou mais severa no septo, que resulta numa redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)
- Sintomas associados a insuficiência cardíaca congestiva (ICC)
- Sinais associados a ICC
- $FEVE < 55\%$ e redução da FEVE em relação ao valor basal $\geq 5\%$ com sinais ou sintomas acompanhantes de ICC; ou redução da FEVE $\geq 10\%$ sem sinais ou sintomas acompanhantes. (10)

A cardiomiopatia associada à quimioterapia pode ser precoce, quando ocorre num período de 1 ano após o tratamento, ou tardia, ocorrendo vários anos após o mesmo. (9)

A apresentação inicial mais comum de cardiotoxicidade crónica é a disfunção ventricular esquerda assintomática. Caso esta não seja devidamente abordada, poderá então progredir para ICC. Esta disfunção inicial pode manter-se assintomática durante muitos anos, devido à tentativa da normalização da função cardíaca através de vários mecanismos compensatórios, tal como é observado noutros tipos de lesão cardíaca como o enfarte agudo do miocárdio. (9)

3. CARDIOTOXICIDADE TIPO I VS TIPO II

Com o intuito de organizar o largo espectro de cardiotoxicidade observado com os diferentes fármacos quimioterápicos, foi introduzida uma classificação com utilidade na prática clínica, que distingue a cardiotoxicidade induzida por quimioterapia em estrutural e funcional, tipo I e tipo II, respetivamente. (11)

As antraciclinas produzem uma disfunção cardíaca relacionada com a dose administrada de fármaco. Causam uma cardiotoxicidade tipo I, que se caracteriza por anomalias ultraestruturais dos cardiomiócitos, anomalias contrácteis e subsequente disfunção cardíaca clinicamente evidente. Alguns destes elementos são, inicialmente, reversíveis, porém, com o passar do tempo, o peso da fibrose e da perda dos miócitos por apoptose tornam esta disfunção irreversível e mais refratária aos tratamentos atuais de IC. (6, 9)

Em contraste, uma disfunção cardíaca não associada a alterações ultraestruturais, descrita como cardiotoxicidade tipo II, manifesta-se tipicamente como uma diminuição assintomática da FEVE. Fármacos como o trastuzumab e o lapatinib têm sido apontados como causadores deste tipo de cardiotoxicidade. As características típicas da cardiotoxicidade tipo II incluem a ausência de uma relação óbvia entre a dose e a toxicidade, um aumento da toxicidade quando os fármacos são administrados concomitantemente com antraciclinas, alguma reversibilidade após a cessação do tratamento e restauração de função cardíaca normal com tratamento médico apropriado. (9)

4. EPIDEMIOLOGIA

4.1. Antraciclina

A verdadeira incidência de cardiotoxicidade associada às antraciclina é desconhecida, uma vez que a duração do *follow-up* da maioria dos estudos é curta, e estes utilizam definições de cardiotoxicidade e métodos de medição da função cardíaca diferentes. (12) A cardiotoxicidade aguda ocorre em menos de 1% dos pacientes, podendo ser resolvida pela interrupção do tratamento. Porém, estes pacientes têm um maior risco de vir a desenvolver cardiotoxicidade tardia. A cardiomiopatia precoce ocorre em 1,6-2,1% dos pacientes. A cardiotoxicidade tardia ocorre em 1,6-5% dos indivíduos. (13, 14)

As antraciclina estão associadas a um risco substancial de cardiotoxicidade, clínica ou assintomática, mesmo vários anos após a cessação do tratamento, estando esse risco presente em crianças e adultos e aumentando com a duração do *follow-up*. (15)

Foram propostos vários fatores de risco e moduladores da cardiotoxicidade relacionada com as antraciclina, no entanto, ainda não está esclarecido qual o verdadeiro peso individual de cada um. (15)

A dose cumulativa das antraciclina é o fator de risco apontado de forma mais consistente pelos estudos. Ao longo dos anos, a relação entre a probabilidade de cardiotoxicidade e a dose cumulativa de doxorubicina foi vista como exponencial (incidências de cardiotoxicidade de 5, 26 e 48%, para doses de doxorubicina de 400, 550 e 700 mg/ m², respetivamente). No entanto, estudos em populações pediátricas têm sugerido que esta relação pode ser linear, implicando que não existirá uma dose abaixo da qual seja completamente segura a administração de antraciclina. (11) Leger et al. verificaram que uma quantidade significativa de pacientes expostos a doses muito baixas de antraciclina (<100 mg/m²) apresentava anomalias da estrutura do ventrículo esquerdo. Contudo, não foi possível esclarecer se essas anomalias se iriam traduzir em IC no futuro, sendo essencial a realização de estudos com *follow-up* mais prolongado. Para além disso, não é possível descartar a possibilidade de polimorfismos genéticos estarem a influenciar a suscetibilidade dos pacientes às antraciclina, uma vez que não foram obtidos dados genéticos acerca da população em estudo. (16)

Nos adultos, a administração das antraciclinas em bólus, comparativamente à administração em perfusão, foi também apontada como um fator de risco. As biópsias dos pacientes que receberam perfusão de antraciclinas revelaram uma diminuição significativa dos danos, tendo os pacientes tolerado uma maior dose cumulativa, ao mesmo tempo que as taxas de resposta tumoral e de sobrevivência não se alteraram significativamente. Parece que o pico de concentração plasmática é o determinante da cardiotoxicidade, ao passo que a eficácia oncológica corresponde à área sob a curva de distribuição plasmática. Porém, nas crianças a perfusão de doxorubicina não demonstrou ser menos cardiotóxica do que a administração em bólus. (5, 17, 18)

São ainda de referir outros fatores que revelaram utilidade na avaliação do risco de desenvolvimento de cardiotoxicidade. Estão associados a um maior risco a etnia afro-americana, o sexo feminino, a irradiação torácica ou craniana, a diabetes, a hipertensão e os extremos de idade e de índice de massa corporal. Assim, os pacientes com uma ou mais destas características serão candidatos a medidas preventivas ou monitorização mais apertada da sua função cardíaca. (13, 15)

4.2. Trastuzumab

O cancro da mama é o tipo de cancro mais comum entre as mulheres em todo o mundo. Cerca de 25% dos cancros da mama apresentam uma expressão aumentada de HER2, o que lhes confere um maior potencial proliferativo e metastático. A adição de trastuzumab aos regimes de quimioterapia demonstrou melhorar substancialmente a sobrevivência dos pacientes, em contexto neoadjuvante, adjuvante e metastático. Mais recentemente, também o pertuzumab e o lapatinib provaram ter uma ação significativa contra os cancros da mama HER2 positivos. (3, 19, 20)

A cardiotoxicidade associada ao trastuzumab não parece estar relacionada com a dose ou com a duração do tratamento e tem potencial de reversibilidade. Por isso, defende-se que a interrupção do tratamento e o tratamento dos sintomas cardíacos quando se detetam alterações da função cardíaca serão benéficas para os pacientes. Para além disso, estudos demonstram que a reintrodução do trastuzumab após a recuperação da

FEVE parece ser bem tolerada. Ainda assim, é necessário pesar os benefícios e os riscos nestas decisões. (20)

A prevalência da cardiotoxicidade associada ao trastuzumab varia de 8%, quando o trastuzumab é dado em monoterapia, até cerca de 30%, quando os pacientes são tratados concomitantemente com antraciclinas. (20)

Já foram apontados vários fatores de risco para a cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumab, nomeadamente idade avançada, história prévia de doença cardíaca, disfunção ventricular esquerda, diabetes mellitus, uso de antihipertensores, diminuição da taxa de filtração glomerular e consumo de álcool durante os tratamentos. No entanto, nenhum apresentou a capacidade de prever com certeza quais os pacientes com maior risco de desenvolver este tipo de toxicidade. (20)

A duração do tratamento com trastuzumab também já foi amplamente estudada como um potencial fator de risco, porém, os resultados entre os diferentes estudos mostraram-se discordantes. (20)

Até ao momento, o principal fator de risco identificado parece ser a administração concomitante de antraciclinas e trastuzumab. Este risco pode ser diminuído através da administração sequencial (antraciclinas seguidas de trastuzumab), que diminui a taxa de cardiotoxicidade e a severidade dos sintomas. Ainda assim, o risco de cardiotoxicidade induzida por trastuzumab permanece aumentado. (20)

Já foram propostos métodos para cálculo de *scores* de risco cardíaco no contexto de terapia com trastuzumab, utilizando alguns dos fatores de risco enumerados, de que é exemplo o *score* desenvolvido por Ezaz et al. Contudo, estes não foram, ainda, incorporados nas *guidelines* ou na prática clínica. (20, 21)

No futuro, os avanços no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumab poderão permitir a realização de perfis farmacogenéticos. Dessa forma, será possível obtermos uma abordagem mais dirigida e uma melhor identificação dos pacientes em maior risco. (20)

5. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

5.1. Antraciclina: doxorubicina, epirubicina, idarrubicina

Existem múltiplos mecanismos propostos para explicar a cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina. Porém, o mecanismo mais citado e aceite é o da formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) que, por sua vez, levam ao desenvolvimento de stress oxidativo. (22)

A geração de ROS pode ocorrer através de múltiplas vias, nomeadamente: através da entrada das antraciclina nas células, onde a sua quinona é reduzida na cadeia respiratória mitocondrial e gera radicais livres; ou através da formação de complexos entre as antraciclina e o ferro intracelular, também responsáveis pela formação de radicais livres. Tudo isto resulta em comprometimento da função mitocondrial, lesão da membrana celular e citotoxicidade. Ainda que, tanto *in vivo* como *in vitro*, estudos tenham demonstrado um aumento da produção de ROS nos cardiomiócitos após a administração de antraciclina, nem antioxidantes, nem quelantes de ferro foram capazes de prevenir o desenvolvimento de cardiomiopatia. (5, 22)

Apesar do mecanismo da cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina não estar totalmente esclarecido, está bem estabelecido que o alvo molecular da atividade anti-tumoral das antraciclina é a topoisomerase 2 (top2). Esta enzima é essencial para as células modularem a topologia do DNA durante os processos de transcrição, replicação e recombinação. Os humanos expressam dois tipos de isoenzimas top2: a top2 α e a top2 β . A top2 α é altamente expressa nas células em rápida proliferação, como é o caso das células tumorais. A top2 β é expressa em células quiescentes, nomeadamente nos cardiomiócitos, e foi recentemente apontada como um mediador chave da cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina. A inibição da top2 β pelas antraciclina provoca quebras no DNA de cadeia dupla e ativa a via apoptótica, causando a morte celular. Para além disso, a produção de ROS pode ser explicada pela redução da transcrição de genes de enzimas antioxidantes, também dependente desta enzima. (5, 6)

5.2. Inibidores do Recetor do Fator de Crescimento Epidermoide: trastuzumab, pertuzumab e lapatinib

A resposta cardíaca fisiológica a esta categoria de fármacos está relacionada com a disrupção dos mecanismos de sobrevivência celular mediada pelos recetores ErbB. Ocorrem desta forma mudanças no metabolismo celular, na estrutura do citoesqueleto e na capacidade do miócito responder adequadamente a estímulos elétricos, importante na manutenção de um ritmo sinusal normal. (7)

O trastuzumab e o pertuzumab são anticorpos monoclonais dirigidos contra o HER2-ErbB2. O lapatinib é um inibidor da tirosina kinase, que tem como alvo o recetor do fator de crescimento (EGFR ou ErbB1) e o HER2. (7)

O mecanismo de cardiotoxicidade do trastuzumab permanece obscuro, porém a importância estabelecida do complexo HER2-ErbB2 na função cardíaca normal sugere possíveis explicações. O ErbB2 é um co-recetor para outros recetores tirosina kinase ErbB, que ativa vias específicas aquando da dimerização. Sob condições de stress, as células endoteliais cardíacas libertam uma glicoproteína chamada neuregulina-1. Esta liga-se ao recetor ErbB4, que, por sua vez, sofre heterodimerização com o alvo do trastuzumab, o ErbB2, ativando vias de sinalização intracelular a jusante. Essas vias promovem a proliferação, a função contrátil e a sobrevivência dos miócitos. É provável que a disrupção destas vias, mediada pelo trastuzumab, gere um estado pró-apoptótico, que poderá causar uma disfunção cardíaca após um insulto adicional. Outros possíveis mecanismos incluem: citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos; interação com outros agentes quimioterápicos; alteração da homeostasia do cálcio no interior dos cardiomiócitos e comprometimento da reparação do dano oxidativo imposto ao miocárdio pelas antraciclina ou outros agentes anti-neoplásicos. (3, 10, 23)

6. ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS

A IC relacionada com a quimioterapia é muitas vezes resistente ao tratamento, sobretudo se for diagnosticada tardiamente. Por isso, têm-se desenvolvido esforços para a prevenção do desenvolvimento de IC. As estratégias preventivas incluem a profilaxia, que é dirigida a todos os pacientes, ou a identificação e tratamento precoces da disfunção cardíaca subclínica, tema que será abordado no próximo capítulo. (24)

As estratégias profiláticas, farmacológicas ou não farmacológicas, têm como principal objetivo prevenir a lesão cardíaca induzida pela quimioterapia, sem com isso comprometer a sua eficácia oncológica. (17)

No que respeita às antraciclinas, são várias as estratégias que podem ser implementadas para reduzir o risco de cardiotoxicidade, nomeadamente a limitação da dose cumulativa e administração em perfusão em vez de bólus. (17) Para além disso, são de referir o desenvolvimento de análogos e a encapsulação lipossómica das antraciclinas.

A alteração estrutural das antraciclinas tem resultado em compostos com baixos níveis de cardiotoxicidade, permitindo a administração de doses terapêuticas mais elevadas. A epirrubicina e a idarrubicina são exemplos de análogos das antraciclinas, que possuem um menor grau de toxicidade e eficácia terapêutica semelhante à doxorubicina. (6, 18, 25)

As antraciclinas lipossómicas foram desenvolvidas com o objetivo de limitar a absorção destes fármacos pelo tecido cardíaco. Até ao momento, a incorporação lipossómica da doxorubicina é o principal método de condução passiva das antraciclinas ao tumor alvo. As antraciclinas lipossómicas têm maior tempo de semi-vida e de circulação, menor depuração do plasma, menor volume de distribuição e não penetram as junções apertadas nos cardiomiócitos, penetrando com maior facilidade a vasculatura frágil e imatura dos cancros. Estas características resultam numa menor concentração no coração e maior concentração no tumor. Assim, verifica-se diminuição da cardiotoxicidade e manutenção da eficácia antitumoral. (5, 17, 18, 25)

Relativamente ao trastuzumab a principal estratégia preventiva passa pela administração sequencial de antraciclinas e trastuzumab, dado que a administração

concomitante destes agentes é apontada como o principal fator de risco de cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumab. (20)

Agentes Cardioprotetores

Têm sido vários os agentes estudados com o intuito de definir estratégias cardioprotetoras. Entre eles destacam-se o dexrazoxano, os β -bloqueadores, os antagonistas da angiotensina e as estatinas.

No estudo efetuado em 2013 por Kalam et al. foi realizada uma revisão sistemática da literatura e uma meta-análise, com o intuito de determinar o papel dos agentes cardioprotetores na prevenção da cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia. Nesse estudo, chegou-se à conclusão que os tratamentos profiláticos com dexrazoxano, β -bloqueadores, estatinas ou antagonistas da angiotensina parecem apresentar uma eficácia semelhante na prevenção do desenvolvimento da cardiotoxicidade. (26)

No entanto, à luz das atuais guidelines, o dexrazoxano é o único fármaco aprovado pela Food and Drugs Administration (FDA) para a prevenção de cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina. (5)

β -bloqueadores

Seicean et al. realizaram um estudo retrospectivo, no qual analisaram a incidência de IC de novo em pacientes com cancro da mama tratadas com antraciclina ou trastuzumab em monoterapia, ou antraciclina seguidas de trastuzumab, avaliando o efeito do uso contínuo de β -bloqueadores durante os tratamentos na incidência de IC. No total, 10% das pacientes desenvolveram IC durante o *follow-up*, sendo que os novos eventos de IC foram mais comuns nas pacientes sem β -bloqueadores, comparativamente às pacientes medicadas com esses fármacos (12,7% vs 4,7%). Estes dados apoiam a utilização dos β -bloqueadores como fármacos cardioprotetores nas pacientes tratadas com trastuzumab, antraciclina ou ambos. (27) Até ao momento, não existem outros estudos publicados acerca da profilaxia da cardiomiopatia induzida por trastuzumab com o uso de β -bloqueadores. (23) Relativamente ao uso destes fármacos na prevenção da cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina, um pequeno estudo prospetivo, realizado

em 2013, analisou o efeito profilático do neviranolol. Constatou-se que, aos 6 meses, o grupo placebo apresentava menor FEVE e aumento NT-proBNP, comparativamente ao grupo que efectuou neviranolol. (28) Outros dois pequenos estudos randomizados, realizados em 2006 e 2012, avaliaram o papel do carvedilol na profilaxia da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas (doxorubicina ou epirubicina) na população adulta e pediátrica, respetivamente. Ambos concluíram que a administração deste β -bloqueador concomitantemente com as antraciclinas poderá prevenir o desenvolvimento de cardiotoxicidade precoce. (29, 30) Estes dados sugerem que os β -bloqueadores poderão proteger o miocárdio do dano provocado pelas antraciclinas.

É importante referir que os β -bloqueadores poderão não ter todos a mesma eficácia na redução da cardiotoxicidade, possivelmente devido aos diferentes graus de seletividade e às suas propriedades antioxidantes. (23)

Estatinas

O efeito das estatinas no risco de desenvolvimento de IC em pacientes tratados com antraciclinas foi analisado em 2012 num estudo retrospectivo que avaliou 628 mulheres com diagnóstico recente de cancro da mama. Nesse estudo, o uso de estatinas esteve associado a um menor risco de IC. (31)

Dexrazoxano

O dexrazoxano é um quelante do ferro. Reduz a formação de complexos entre o ferro e as antraciclinas, limitando a formação de ROS, e interfere com a top2 β , antagonizando o dano do DNA induzido pelas antraciclinas. (18)

Tem-se mostrado eficaz numa grande variedade de cancros, tanto em adultos como em crianças, sem comprometimento da eficácia anti-tumoral do regime de quimioterapia. (32, 33) No entanto, atualmente, a FDA, apenas aprova a sua utilização em mulheres com cancro da mama metastático, que necessitem de uma dose adicional de doxorubicina para controlar o crescimento tumoral, após já terem recebido pelo menos 300 mg/m² de doxorubicina. (5) Esta aprovação vai de encontro às *guidelines* da American Society of Clinical Oncology, que referem que o uso dexrazoxano não está recomendado por rotina em pacientes com cancro da mama, tanto em contexto adjuvante

como metastático. Este deverá ser considerado apenas no cancro da mama metastático ou outras malignidades, em pacientes que tenham recebido mais do que 300 mg/m² de doxorubicina e que beneficiem de manutenção do tratamento com antraciclinas. (34)

O uso do dexrazoxano na população pediátrica é ainda controverso, não sendo recomendado por nenhuma instituição. Isto deve-se a preocupações acerca da toxicidade, do impacto negativo na eficácia anti-tumoral das antraciclinas e do risco de neoplasias malignas secundárias, nomeadamente leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásico. (35) Este risco de neoplasias secundárias é ilustrado pelo estudo realizado por Tebbi et al., em 2007. (36) No entanto, outros dois estudos (em 2011 e 2015), concluíram que a administração de dexrazoxano não estava associada a um risco aumentado de neoplasias secundárias. (37, 38) Para além disso, em 2012, Rabinovich et al. constataram que o dexrazoxano não afetou significativamente a eficácia do tratamento com antraciclinas nos pacientes com linfoma. (39)

7. MONITORIZAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA E DETECÇÃO PRECOCE DA DISFUNÇÃO CARDÍACA SUBCLÍNICA

A cardiotoxicidade clinicamente detetável geralmente é precedida por um período de disfunção cardíaca subclínica. O tratamento desta disfunção pressupõe uma estratégia de deteção precoce de lesão miocárdica, recorrendo a técnicas imagiológicas e/ou biomarcadores. Esta estratégia possibilita a seleção dos pacientes passíveis de beneficiar de medidas preventivas como o uso de fármacos cardioprotetores, evitando a exposição a tratamentos desnecessários daqueles sem disfunção. No entanto, os métodos de rastreio devem ser suficientemente sensíveis para identificar a quase totalidade dos pacientes em risco. Para além disso, deve haver a consciência de que, em alguns pacientes, o dano cardíaco aquando da deteção poderá já ter progredido a um ponto em que a resposta ao tratamento se prevê apenas parcial. (24)

Têm sido largamente estudados métodos para deteção precoce e fiável da cardiotoxicidade clinicamente silenciosa, porém ainda não está perfeitamente definido qual o melhor método e *timing* para monitorização da função cardíaca. (40)

Em 1992, foram elaboradas pelo Cardiology Committee of the Children Cancer Study Group, *guidelines* para a monitorização cardíaca das crianças, durante e após o tratamento com antraciclina. (41)

No que concerne à população adulta, existem, de momento, as *guidelines* da European Society for Medical Oncology (ESMO), de 2010, relativas à prática clínica na cardiotoxicidade induzida por quimioterapia e por radioterapia, e o mais recente consenso de peritos, publicado em 2014 e criado pela American Society of Echocardiography (ASE) em colaboração com a European Association of Cardiovascular Imaging (EAC). (24, 42)

A cooperação entre os cardiologistas e os oncologistas é essencial. É universalmente aceite que todos os pacientes que vão ser submetidos a um tratamento potencialmente cardiotóxico devem ser alvo de uma avaliação da sua função cardiovascular basal, que inclua uma história clínica e exame físico minuciosos e também

um ECG e um exame imagiológico para caracterização da função e estrutura cardíacas. (24, 42)

As biópsias do endomiocárdio seriadas, apesar de consideradas o *gold standard* para a deteção de cardiotoxicidade, são invasivas e impraticáveis como ferramenta de rastreio de rotina. (43)

De seguida serão abordadas às técnicas imagiológicas e os biomarcadores, e quais as recomendações atuais para a sua utilização no contexto da deteção precoce de disfunção subclínica do ventrículo esquerdo.

7.1. O Papel da Imagiologia

São várias as modalidades de imagem disponíveis atualmente na prática clínica para a deteção de disfunção cardíaca, nomeadamente ressonância magnética cardíaca (RMC), angiocardiografia de radionuclídeos (RNA) e ecocardiografia. No entanto, o exame imagiológico ideal para deteção e monitorização da toxicidade cardíaca deve possuir certas características, entre as quais sensibilidade apropriada na deteção de lesão cardíaca subclínica, segurança com uso repetido, disponibilidade e custo-efetividade. Até ao momento, a ecocardiografia é o método que melhor reúne estas características, permanecendo como a pedra basilar da avaliação da função cardíaca dos pacientes que são submetidos a tratamentos oncológicos com fármacos e/ou radioterapia. É uma técnica não invasiva, que pode ser realizada à cabeceira do paciente e não o expõe a radiação ionizante. Para além disso, fornece informação adicional sobre as funções valvular e diastólica. (43)

Existem múltiplas variáveis ecocardiográficas para determinação da função sistólica, porém a FEVE é das mais utilizadas em todo o mundo, sendo um indicador de prognóstico aceite nos pacientes com IC.

Classicamente, a cardiotoxicidade induzida por quimioterapia é definida por um declínio da FEVE. Apesar de uma queda marcada na FEVE durante e após o tratamento com quimioterapia ter sido associada a IC sintomática, tem havido controvérsia quanto à definição do grau de redução da FEVE que constitui cardiotoxicidade. (11, 43) Para além

disso, este parâmetro permanece pouco sensível na deteção de mudanças subtis da função cardíaca. (44)

Uma desvantagem da ecocardiografia é que a determinação da FEVE está dependente da qualidade de imagens obtidas e sujeita à variabilidade das medições. O uso de agentes de contraste reduz a variabilidade intra e inter-observador e aumenta a reprodutibilidade. No entanto, apesar de vários estudos já terem demonstrado a utilidade do uso de meios de contraste na prática clínica, ainda não existem indicações claras acerca do seu uso para avaliação da cardiotoxicidade induzida por quimioterapia. Desta forma, está apenas indicado quando dois segmentos contíguos do ventrículo esquerdo não são visualizáveis. (24, 43)

O ecocardiograma bidimensional e, sobretudo, o modo M apresentam limitações devido às suposições geométricas feitas acerca do ventrículo esquerdo e das dimensões ventriculares. O ecocardiograma tridimensional em tempo real é um exame validado para a determinação das dimensões do ventrículo esquerdo e da FEVE, que não está dependente das suposições geométricas e, para além disso, reduz o tempo de análise, tem uma maior reprodutibilidade e menor variabilidade inter-observador. Ylänen et al. demonstraram que o ecocardiograma tridimensional em tempo real é capaz de detetar mais anomalias na função sistólica do ventrículo esquerdo do que o modo M. Também aqui o contraste pode ser utilizado para melhorar a qualidade das imagens. Contudo, as *guidelines* da ASE/EAC não recomendam o seu uso neste contexto. (24, 43, 44)

Apesar das vantagens da ecocardiografia tridimensional e do uso de agentes de contraste, levanta-se a questão sobre se a FEVE é a medida mais sensível de cardiotoxicidade. Num grupo de doentes tratados com antraciclina, a quem foram realizadas biópsias cardíacas e analisadas sobre microscopia eletrónica, a FEVE não se correlacionou adequadamente com os graus de biópsia, demonstrando que, até na presença de cardiomiócitos severamente afetados, a FEVE calculada por RNA ou ecocardiografia se encontrava dentro dos valores normais. Estes resultados suportam a hipótese de que alterações na FEVE ocorrem tardiamente no processo patológico, após os mecanismos compensatórios estarem esgotados. Assim, a FEVE pode não ser um método apropriado para avaliar a disfunção ventricular esquerda subclínica. (11, 43)

Consequentemente, tem havido um interesse crescente em marcadores precoces de alterações miocárdicas, isto é, alterações cardíacas com FEVE normal, que possam prever o desenvolvimento de redução da FEVE ou a progressão para IC, de modo a ser possível implementar estratégias preventivas atempadamente. (45)

Os parâmetros diastólicos têm demonstrado ser uma alternativa mais sensível que a FEVE na detecção de disfunção cardíaca subtil em diversas patologias miocárdicas, nomeadamente na isquemia. Já foram realizados vários estudos que reportaram alterações dos parâmetros diastólicos em pacientes tratados com antraciclinas porém, nenhum foi até à data, capaz de demonstrar de forma conclusiva o valor prognóstico destes parâmetros na predição de cardiotoxicidade tardia. Por isso, a sua utilização não é recomendada pelas *guidelines* mais recentes. (24, 43)

A deformação miocárdica (*strain*) e a taxa de deformação miocárdica (*strain rate*) constituem uma abordagem mais sensível do que a FEVE na detecção de cardiotoxicidade e o seu cálculo é preconizado pelas mais recentes *guidelines* elaboradas pela ACE/EAC. Estes parâmetros podem ser facilmente medidos durante uma ecocardiografia de rotina, sendo cada vez maior o número de autores que defende o seu uso para detecção precoce de lesão miocárdica e para previsão de disfunção ventricular nos pacientes a realizar tratamentos oncológicos. Na revisão sistemática realizada por Thavendiranathan et al., todos os estudos demonstraram uniformemente que mudanças na deformação do miocárdio ocorrem antes de qualquer alteração da FEVE. (45)

Um ecocardiograma de stress pode ser útil para revelar anomalias subclínicas da função do ventrículo esquerdo induzidas pelos agentes quimioterápicos. No entanto, os estudos realizados são poucos, e a falta de dados conclusivos, a natureza semi-invasiva do teste e a dificuldade na repetição do mesmo sugerem que o ecocardiograma de stress tem pouca probabilidade de vir a ser utilizado rotineiramente para monitorização da cardiotoxicidade. (43)

A RNA é comumente utilizada para a detecção de disfunção cardíaca nos pacientes tratados com tratamento com antraciclinas, uma vez que é um exame com elevada reprodutibilidade e baixa variabilidade. Apesar disso, utiliza a FEVE que, como anteriormente disposto, pode não ser um parâmetro muito sensível na detecção de

cardiotoxicidade subclínica. Outra desvantagem deste método é a necessidade de radioatividade, o que não é ideal para monitorização frequente devido à exposição cumulativa a radiação. (43)

A RMC é atualmente considerada o *gold standard* para a avaliação da função do ventrículo esquerdo, sendo reconhecida pelo American College of Cardiology/American Heart Association como o método para diagnosticar disfunção cardíaca. Pode ser sensível o suficiente para detetar alterações miocárdicas subclínicas, antes da instalação de disfunção do ventrículo esquerdo. Contudo, são necessários mais estudos para validar o seu uso na prática clínica, sendo essencial ter em consideração a tolerância do paciente, o custo e disponibilidade desta modalidade. (43)

Ainda há muito a esclarecer acerca do papel dos métodos imagiológicos na identificação e gestão da cardiotoxicidade induzida pelos tratamentos oncológicos. Sendo notória a necessidade de métodos mais sensíveis para o rastreio da toxicidade cardiovascular, com particular relevo na população pediátrica, com uma longa esperança de vida. (44, 45)

7.2. O Papel dos Biomarcadores

Como já referido, a abordagem atualmente preconizada para monitorização da função cardíaca recorre à realização de ecocardiografias seriadas para determinação da FEVE durante os tratamentos oncológicos. Porém, mudanças detetáveis deste parâmetro geralmente coexistem com compromisso funcional significativo do coração, altura em que a possibilidade de recuperação da função cardíaca se torna limitada e não é possível a implementação de estratégias preventivas. Assim, a abordagem tradicional para deteção de sinais subclínicos de cardiotoxicidade não é a ideal, existindo ainda a necessidade de identificar de forma eficiente os pacientes em risco de desenvolver sérias complicações cardíacas após quimioterapia. (40)

Ao longo dos últimos anos, moléculas séricas, nomeadamente as troponinas cardíacas e o péptido natriurético, têm sido estudadas como potenciais biomarcadores de cardiotoxicidade no contexto oncológico. (40)

Os biomarcadores representam uma técnica minimamente invasiva, de baixo custo e fácil repetição, sem irradiação, sem variabilidade inter-observador, eficiente em termos de gasto de recursos e robusta para estratificação do risco de pacientes submetidos a tratamentos cardiotóxicos. (40, 46)

As troponinas cardíaca I e T (cTnI e cTnT) são dois biomarcadores altamente sensíveis e específicos de lesão do miocárdio, que são libertadas para a corrente sanguínea aquando da necrose dos miócitos. (40, 46)

Os péptidos natriuréticos são neuro-hormonas cardíacas libertadas pelas aurículas e pelos ventrículos em resposta a um aumento do stress da parede ventricular com o objetivo de debelar a sobrecarga de volume. O péptido natriurético tipo-B (BNP) e o seu componente amino-terminal (NT-proBNP) têm sido globalmente estudados e utilizados no diagnóstico e prognóstico da insuficiência cardíaca aguda e crónica. As concentrações do NT-proBNP demonstraram relação com os valores de FEVE e com a severidade da IC. (40, 46)

A troponina cardíaca I (cTnI) é o principal marcador de cardiotoxicidade associada à quimioterapia e foi considerada como o maior preditor de lesão cardíaca durante a quimioterapia. No entanto, ainda permanece por estabelecer os valores de referência, qual o momento apropriado para medir este marcador e como associar a cTnI a outros parâmetros clínicos. (47, 48)

É de ter em consideração que os biomarcadores vão ter um papel e uma utilidade diferentes dependendo do parâmetro que se pretende avaliar, isto é, conforme o objetivo desejado seja a predição de cardiotoxicidade precoce ou tardia.

No que diz respeito à previsão de desenvolvimento de cardiotoxicidade precoce, dois estudos realizados por Sawaya et al. (2011 e 2012) e outro de Ky et al. (2014) avaliaram doentes tratados com antraciclina (doxorubicina ou epirubicina) e trastuzumab (sequencial ou concomitante) ou tratados com antraciclina em monoterapia, e apontaram a cTnI como um preditor independente de cardiotoxicidade precoce. Dois desses estudos investigaram também o papel do péptido natriurético, que não se revelou útil nesse contexto. Estes dados sugerem que a libertação de troponina pode permitir a identificação de lesão cardíaca subclínica em pacientes tratados com

tratamentos oncológicos convencionais como as antraciclinas, mas também naqueles tratados com as novas terapias dirigidas, possivelmente devido a um evento final que é comum aos diferentes mecanismos fisiopatológicos da cardiotoxicidade. É ainda de realçar, que no estudo de 2012 de Sawaya et al., a conjugação do doseamento da cTnI com a avaliação do *strain* miocárdico foi apontada como tendo um maior valor na predição de disfunção do ventrículo esquerdo. (46, 49-51)

Um estudo realizado a 52 mulheres com cancro da mama a receber tratamento com doxorrubicina e ciclofosfamida, observou que, após uma dose de quimioterapia, ocorreu uma elevação significativa do NT-proBNP nas pacientes que desenvolveram subsequente redução da FEVE, o que indica que este biomarcador poderá ser um bom método para a deteção precoce de cardiotoxicidade. (52) Contudo, outros estudos mostraram que a elevação do NT-proBNP durante o tratamento com antraciclinas pode ser apenas transitória, sendo que apenas os indivíduos com elevação persistente deste biomarcador desenvolveram insuficiência cardíaca. Estes achados sugerem que o NT-proBNP poderá ter um papel importante no *follow-up* a longo prazo, mas não deverá ser usado como critério para interrupção dos tratamentos com antraciclinas. Por outro lado, alguns estudos descrevem uma correlação entre a elevação do BNP e o declínio da FEVE, mas essa elevação não precede a disfunção, pelo que os péptidos natriuréticos funcionam como biomarcadores de alterações hemodinâmicas no coração que resultam numa redução da fração de ejeção. (53)

O uso de biomarcadores tem sido explorado no rastreio da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas, sobretudo durante a administração dos tratamentos e, em menor dimensão, no *follow-up* dos sobreviventes. Ylanen et al. (2014) e Pourier et al. (2015) propuseram-se investigar o papel das troponinas cardíacas na predição de cardiotoxicidade tardia nos sobreviventes de cancro pediátrico tratados com antraciclinas, sendo que em ambos os estudos as troponinas não se revelaram úteis. Contudo, sugerem que a elevação do NT-proBNP poderá auxiliar na identificação dos pacientes que poderão eventualmente beneficiar de uma avaliação com recurso a técnicas imagiológicas mais modernas, na presença de uma função cardíaca normal na ecografia convencional. (54, 55)

7.3. Recomendações Atuais

O método eleito para a avaliação da função cardíaca dos pacientes antes, durante e após os tratamentos quimioterápicos é a ecocardiografia, idealmente a tridimensional. No entanto, o custo, a disponibilidade, a grande dependência da qualidade das imagens obtidas e a necessidade de treino dos profissionais são alguns fatores que limitam o uso disseminado da mesma, no contexto oncológico. (24, 42)

A FEVE, apesar das limitações técnicas para o seu cálculo, permanece a estratégia universalmente aceite para monitorizar as alterações da função cardíaca dos doentes. Para além desta, também os parâmetros de deformação miocárdica e o doseamento da troponina I foram incorporados nas *guidelines* de 2014, estando, portanto, recomendada uma abordagem integrada, que utiliza simultaneamente técnicas imagiológicas e biomarcadores. Todos estes parâmetros devem ser comparados com o seu valor basal, que deve ser medido antes do início dos tratamentos. Se o valor basal de alguma destas variáveis estiver alterado é aconselhada a discussão entre cardiologia e oncologia para pesar os riscos e os benefícios do tratamento. (24, 42)

A monitorização durante e após os tratamentos é recomendada com base no tipo específico de agente anti-tumoral usado. (24)

Durante a realização dos tratamentos com antraciclina, de acordo com a ASE/EAC, a função cardíaca dos pacientes deve ser avaliada apenas após a administração da totalidade da dose planeada de antraciclina, caso esta seja inferior a 240 mg/m^2 . No entanto, se essa dose for ultrapassada, é considerado prudente uma avaliação antes de cada ciclo adicional. As diretrizes da ESMO descrevem vários momentos de avaliação e têm em consideração não só a dose cumulativa, mas também a idade do paciente aquando do tratamento. Ambas as *guidelines*, recomendam que os doentes a realizar trastuzumab sejam avaliados a cada 3 meses durante o tratamento, não necessitando de vigilância adicional após a cessação da terapia. (24, 42)

Se durante a vigilância houver evidência de disfunção subclínica do ventrículo esquerdo (diminuição do parâmetro de deformação miocárdica ou aumento das troponinas) ou de IC, deve-se considerar a colaboração de cardiologia, com vista a definir

qual a melhor decisão para o paciente (continuar o agente; alterar o regime e/ou considerar o início de agentes cardioprotectores). (24)

No que respeita ao *follow-up* dos doentes após terminados os tratamentos com antraciclinas estarem terminados, a ESMO defende uma reavaliação passados 4 e 10 anos, em pacientes com menos de 15 anos de idade aquando do tratamento, e nos pacientes com idade superior a 15 anos que tenham recebido uma dose cumulativa de doxorubicina superior a 240 mg/m² ou de epirrubicina superior a 360 mg/m². Em contraste, as *guidelines* mais atuais recomendam reavaliação do doente 6 meses após o fim do tratamento com antraciclinas, dispensando vigilância adicional caso não existam fatores que possam alterar o risco individual do paciente, e quando os parâmetros de deformação miocárdica se tenham mantido estáveis durante o tratamento e sejam normais aos 6 meses de *follow-up*, ou quando as troponinas se tenham mantido negativas durante a terapia. De referir que esta norma apenas se aplica aos pacientes que foram alvo de uma estratégia de deteção precoce de disfunção subclínica do ventrículo esquerdo. (24, 42)

8. TRATAMENTO DA CARDIOTOXICIDADE

De acordo com as *guidelines* para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca da European Society of Cardiology, os pacientes que desenvolvam disfunção sistólica ventricular esquerda não deverão receber mais tratamentos quimioterápicos com toxicidade cardíaca estabelecida e devem ser submetidos ao tratamento padrão da IC com redução da fração de ejeção. (56)

9. CONCLUSÃO

É essencial a colaboração ativa entre oncologistas e cardiologistas, de modo a proteger os doentes com cancro das complicações cardiovasculares do tratamento oncológico. Contudo, é importante assegurar que as preocupações relativas à cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia não comprometam a potencial cura do doente.

A IC relacionada com a quimioterapia é muitas vezes refratária ao tratamento padrão preconizado. Portanto, as intervenções precoces são essenciais. No entanto, ainda não está claro qual a melhor estratégia de prevenção: se a profilaxia, dirigida a todos os pacientes, o que implica submetê-los a tratamentos desnecessários; ou se a monitorização da função cardíaca, com o intuito de detetar atempadamente o dano cardíaco, de modo a intervir apenas nos doentes com alto risco de progressão para IC.

Relativamente às estratégias profiláticas ainda são escassas as recomendações para a prática clínica, sendo importante prosseguir a investigação, nomeadamente no que diz respeito ao dexrazoxano e ao seu uso na população pediátrica, com o intuito de compreender a sua segurança faixa etária.

No que concerne à monitorização da função cardíaca, as recomendações mais atuais já integram os parâmetros de deformação miocárdica na avaliação da disfunção subclínica do ventrículo esquerdo. Este método tem sido apontado por vários estudos como sendo mais sensível do que a FEVE, que constituía até então a variável universalmente aceite para rastreio de disfunção cardíaca. Para além disso, as novas *guidelines*, sublinham a vantagem de conjugar as técnicas imagiológicas ao doseamento das troponinas, o que vai de encontro às conclusões de vários estudos. Apesar das novas diretrizes incluírem as novas evidências científicas no contexto da monitorização da função cardíaca e da deteção precoce de disfunção cardíaca, estas ainda são omissas relativamente a várias questões, nomeadamente sobre o método a utilizar para o doseamento das troponinas e qual o *timing* para o fazer, e como atuar quando a disfunção do ventrículo esquerdo é detetada. Assim, são necessários estudos prospetivos, com *follow-up* mais prolongado para validar um método de abordagem integrado (imagem e

biomarcadores) de deteção de cardiotoxicidade tardia e para avaliar a sua aplicabilidade na prática clínica.

No futuro, com uma maior compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que estão na base do desenvolvimento da cardiomiopatia e através da farmacogenética, poderá vir a ser possível, a identificação dos pacientes com maior risco de cardiotoxicidade e sua orientação. Pretende-se adequar assim os regimes de quimioterapia, definir a frequência e métodos de monitorização e a implementação de estratégias preventivas a cada paciente.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
2. Shelburne N, Adhikari B, Brell J, Davis M, Desvigne-Nickens P, Freedman A, et al. Cancer treatment-related cardiotoxicity: current state of knowledge and future research priorities. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(9).
3. Nolan MT, Lowenthal RM, Venn A, Marwick TH. Chemotherapy-related cardiomyopathy: a neglected aspect of cancer survivorship. *Internal medicine journal*. 2014;44(10):939-50.
4. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. *The Canadian journal of cardiology*. 2014;30(8):869-78.
5. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(9):938-45.
6. Vejpongsa P, Yeh ET. Topoisomerase 2beta: a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2014;95(1):45-52.
7. Shank Coviello J. Cardiac side effects of targeted therapies. *Seminars in oncology nursing*. 2014;30(3):175-82.
8. Herrmann J, Lerman A. An update on cardio-oncology. *Trends in cardiovascular medicine*. 2014;24(7):285-95.
9. Cross MJ, Berridge BR, Clements PJ, Cove-Smith L, Force TL, Hoffmann P, et al. Physiological, pharmacological and toxicological considerations of drug-induced structural cardiac injury. *British journal of pharmacology*. 2014.
10. Bhave M, Akhter N, Rosen ST. Cardiovascular toxicity of biologic agents for cancer therapy. *Oncology*. 2014;28(6):482-90.
11. Villarraga HR, Herrmann J, Nkomo VT. Cardio-oncology: role of echocardiography. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014;57(1):10-8.
12. Sheppard RJ, Berger J, Sebag IA. Cardiotoxicity of cancer therapeutics: current issues in screening, prevention, and therapy. *Frontiers in pharmacology*. 2013;4:19.

13. Bansal N, Franco VI, Lipshultz SE. Anthracycline cardiotoxicity in survivors of childhood cancer: Clinical course, protection, and treatment. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2014;36(1-2):11-8.
14. Berardi R, Caramanti M, Savini A, Chiorrini S, Pierantoni C, Onofri A, et al. State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies: a literature review. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;88(1):75-86.
15. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, Lanzetta G, D'Ascenzo F, Malavasi V, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *The American journal of cardiology*. 2013;112(12):1980-4.
16. Leger K, Slone T, Lemler M, Leonard D, Cochran C, Bowman WP, et al. Subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(1):123-7.
17. Magnano LC, Martinez Cibrian N, Andrade Gonzalez X, Bosch X. Cardiac complications of chemotherapy: role of prevention. Current treatment options in cardiovascular medicine. 2014;16(6):312.
18. Lipshultz SE, Sambatakos P, Maguire M, Karnik R, Ross SW, Franco VI, et al. Cardiotoxicity and cardioprotection in childhood cancer. *Acta haematologica*. 2014;132(3-4):391-9.
19. Wong DJ, Hurvitz SA. Cardiotoxicity of targeted agents in oncology: a medical oncology perspective. *Oncology*. 2014;28(6):490-2.
20. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV. Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. *Therapeutic advances in drug safety*. 2014;5(4):154-66.
21. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(1):e000472.
22. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(2):e000665.
23. Nohria A. beta-Adrenergic blockade for anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity: is prevention better than cure? *Circulation Heart failure*. 2013;6(3):358-61.

24. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(9):911-39.
25. Adao R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, Bras-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention strategies. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2013;32(5):395-409.
26. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer*. 2013;49(13):2900-9.
27. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of beta-adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circulation Heart failure*. 2013;6(3):420-6.
28. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *International journal of cardiology*. 2013;167(5):2306-10.
29. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(11):2258-62.
30. El-Shitany NA, Tolba OA, El-Shanshory MR, El-Hawary EE. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of cardiac failure*. 2012;18(8):607-13.
31. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(23):2384-90.

32. Marty M, Espie M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahalova V, et al. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006;17(4):614-22.
33. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(10):950-61.
34. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(1):127-45.
35. Walker DM, Fisher BT, Seif AE, Huang YS, Torp K, Li Y, et al. Dexrazoxane use in pediatric patients with acute lymphoblastic or myeloid leukemia from 1999 and 2009: analysis of a national cohort of patients in the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(4):616-20.
36. Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon PA, Constine LS, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(5):493-500.
37. Vrooman LM, Neuberg DS, Stevenson KE, Asselin BL, Athale UH, Clavell L, et al. The low incidence of secondary acute myelogenous leukaemia in children and adolescents treated with dexrazoxane for acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. *European journal of cancer*. 2011;47(9):1373-9.
38. Seif AE, Walker DM, Li Y, Huang YS, Kavcic M, Torp K, et al. Dexrazoxane exposure and risk of secondary acute myeloid leukemia in pediatric oncology patients. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(4):704-9.

39. Rabinovich A, Weiss D, Weissman M, Novack V, Levi I. Dexrazoxane does not affect treatment outcome in non-Hodgkin's lymphoma patients. *American journal of hematology*. 2012;87(8):830-2.
40. Tian S, Hirshfield KM, Jabbour SK, Toppmeyer D, Haffty BG, Khan AJ, et al. Serum biomarkers for the detection of cardiac toxicity after chemotherapy and radiation therapy in breast cancer patients. *Frontiers in oncology*. 2014;4:277.
41. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG, Shaffer EM, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the cardiology committee of the children cancer study group. *Pediatrics*. 1992;89(5):942-9.
42. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, Group EGW. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v277-82.
43. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: role of imaging. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2014;16(4):296.
44. Ylanen K, Eerola A, Vettenranta K, Poutanen T. Three-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging in the screening of long-term survivors of childhood cancer after cardiotoxic therapy. *The American journal of cardiology*. 2014;113(11):1886-92.
45. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Pt A):2751-68.
46. Colombo A, Sandri MT, Salvatici M, Cipolla CM, Cardinale D. Cardiac complications of chemotherapy: role of biomarkers. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2014;16(6):313.
47. Moreno R, Costa RG, Mazar RC, Silva MB, de Souza MG, Murad N, et al. Evaluation of ultrasensitive cardiac Troponin I levels in patients with breast cancer during chemotherapy. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2014;428:70-1.

48. Lenihan DJ. Cardiac biomarkers, cardiotoxicity, and active collaboration: is this the final frontier or the wave we should catch? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(8):817-8.
49. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *The American journal of cardiology*. 2011;107(9):1375-80.
50. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2012;5(5):596-603.
51. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Jr., Sebag IA, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(8):809-16.
52. Kittiwirawut A, Vorasettakarnkij Y, Tanasanvimon S, Manasnayakorn S, Sriuranpong V. Serum NT-proBNP in the early detection of doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*. 2013;9(2):155-61.
53. Stachowiak P, Kornacewicz-Jach Z, Safranow K. Prognostic role of troponin and natriuretic peptides as biomarkers for deterioration of left ventricular ejection fraction after chemotherapy. *Archives of medical science : AMS*. 2014;10(5):1007-18.
54. Ylanen K, Poutanen T, Savukoski T, Eerola A, Vettenranta K. Cardiac biomarkers indicate a need for sensitive cardiac imaging among long-term childhood cancer survivors exposed to anthracyclines. *Acta paediatrica*. 2014.
55. Pourier MS, Kapusta L, van Gennip A, Bokkerink JP, Loonen J, Bellersen L, et al. Values of high sensitive troponin T in long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;441:29-32.
56. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration

with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal. 2012;33(14):1787-847.